

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/018630 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12Q 1/68** (52) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]**; Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE01/03323** (22) Internationales Anmeldedatum: 3. September 2001 (03.09.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch** (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität: 100 43 591.2 1. September 2000 (01.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]**; Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STEIN, Ulrike** [DE/DE]; Rathenaustrasse 22, 16341 Schwanebeck (DE).

(76) Bestimmungsstaat (national): **US** (77) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(78) Veröffentlicht: — mit internationalem Recherchenbericht

(80) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 21. November 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **METHOD OF ESTABLISHING RESISTANCE PROFILES OF TISSUES AND CELL LINES**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR ERFASSUNG VON RESISTENZ-PROFILEN VON GEWEBEN UND ZELLINNEN**

(57) Abstract: The efficiency of the chemotherapy of malign diseases is limited by resistances vis-à-vis the cytostatics used, which resistances are mediated by a plurality of different mechanisms that proceed at the same time or sequentially. The invention relates to the use of a method of establishing resistance profiles using RNA from tissues or cell lines by way of real-time RT PCR technology (carried out, for example, on the "Light Cycler" of Roche Diagnostics GmbH). The invention allows a quantitative analysis of the expressions of different genes that are associated with the development or the intensification or the reduction of resistances. Based thereon it is, for example, possible to establish individual patient resistance profiles that form the molecular-biological base for the selection of appropriate cytostatics before and also during the particular tumor chemotherapy. The inventive method also allows a prognosis of the chances of success (response) of certain chemotherapeutical regimes.

WO 02/018630 A3

(57) Zusammenfassung: Die Effizienz einer Chemotherapie maligner Erkrankungen ist oft durch Resistzenzen gegenüber der eingesetzten Zytostatika limitiert, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher, parallel oder sequentiell auftretender Mechanismen vermittelt werden. Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Verfahrens zur Erfassung von Resistenz-Profilen mittels RNA aus Geweben bzw. Zelllinien mit der real time-RT-PCR-Technologie (durchführbar z.B. am Light Cycler, Roche Diagnostics GmbH). Es können so die Expressionen unterschiedlicher Gene, die an der Entstehung oder Verstärkung oder Verminderung von Resistzenzen beteiligt sind, quantitativ nachgewiesen werden. Basierend darauf können dann z.B. Patienten-individuelle Resistenz-Profile erstellt werden, die die molekularbiologische Grundlage zur Auswahl geeigneter Zytostatika vor und auch während der jeweiligen Tumorchemotherapie bilden. Darüber hinaus können prognostisch die Erfolgschancen (Response) bestimmter chemotherapeutischer Regime abgeschätzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 01/03323

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FUNATO, T. ET AL.: "Genetic diagnosis for drug resistance in cancer" RINSHO BYORI. JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, vol. 48, February 2000 (2000-02), pages 162-166, XP008006762 abstract; figures 1-3</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-5

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 2002

Date of mailing of the international search report

30/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knehr, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 01/03323

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>STEIN U ET AL: "MODULATION OF MDR1 EXPRESSION BY CYTOKINES IN HUMAN COLON CARCINOMA CELLS: AN APPROACH FOR REVERSAL OF MULTIDRUG RESISTANCE" BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 74, no. 9, 1 November 1996 (1996-11-01), pages 1384-1391, XP000645159 ISSN: 0007-0920 abstract page 1385, column 1, paragraph 2 -column 2, paragraph 1; figure 1 ---</p>	1-4
X	<p>SCHIEDLMEIER B ET AL.: "Human multidrug resistance-1 gene transfer to long-term repopulating human mobilized peripheral blood progenitor cells" BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 25, no. Sup2, May 2000 (2000-05), pages S118-S124, XP008006761 abstract page S119, column 2, paragraph 3 ---</p>	1-3
Y	<p>NOONAN K E ET AL: "QUANTITATIVE ANALYSIS OF MDR1 (MULTIDRUG RESISTANCE) GENE EXPRESSION IN HUMAN TUMORS BY POLYMERASE CHAIN REACTION" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US, vol. 87, no. 18, 1 September 1990 (1990-09-01), pages 7160-7164, XP000351423 ISSN: 0027-8424 abstract page 7160, column 2, paragraph 2 -page 7161, column 2, paragraph 2; figure 1; tables 1,2 ---</p>	1-5
Y	<p>EP 0 832 653 A (MAX DELBRUECK CENTRUM) 1 April 1998 (1998-04-01) * siehe speziell Ansprüche 6 und 10, sowie Seite 3, Zeilen 40-45 * the whole document ---</p>	1-5
P, X	<p>FANEYTE I F ET AL.: "Determining MDR1/P-glycoprotein expression in breast cancer" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 93, July 2001 (2001-07), pages 114-122, XP002210331 abstract page 115, column 2, paragraph 2 -page 116, column 1, paragraph 6; figure 1; table 1 -----</p>	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 01/03323

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0832653	A	01-04-1998	EP 0832653 A1		01-04-1998
			AT 219941 T		15-07-2002
			AU 4459897 A		14-04-1998
			DE 19780958 D2		13-01-2000
			DE 59707663 D1		08-08-2002
			WO 9811911 A1		26-03-1998
			EP 0935468 A1		18-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03323

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie^o Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile

Betr. Anspruch Nr.

X	FUNATO, T. ET AL.: "Genetic diagnosis for drug resistance in cancer" RINSHO BYORI. JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, Bd. 48, Februar 2000 (2000-02), Seiten 162-166, XP008006762 Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 -/-	1-5
---	---	-----

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. August 2002

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

30/08/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Knehr, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03323

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	STEIN U ET AL: "MODULATION OF MDR1 EXPRESSION BY CYTOKINES IN HUMAN COLON CARCINOMA CELLS: AN APPROACH FOR REVERSAL OF MULTIDRUG RESISTANCE" BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, Bd. 74, Nr. 9, 1. November 1996 (1996-11-01), Seiten 1384-1391, XP000645159 ISSN: 0007-0920 Zusammenfassung Seite 1385, Spalte 1, Absatz 2 -Spalte 2, Absatz 1; Abbildung 1 ---	1-4
X	SCHIEDLMEIER B ET AL.: "Human multidrug resistance-1 gene transfer to long-term repopulating human mobilized peripheral blood progenitor cells" BONE MARROW TRANSPLANTATION, Bd. 25, Nr. Sup2, Mai 2000 (2000-05), Seiten S118-S124, XP008006761 Zusammenfassung Seite S119, Spalte 2, Absatz 3 ---	1-3
Y	NOONAN K E ET AL: "QUANTITATIVE ANALYSIS OF MDR1 (MULTIDRUG RESISTANCE) GENE EXPRESSION IN HUMAN TUMORS BY POLYMERASE CHAIN REACTION" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 87, Nr. 18, 1. September 1990 (1990-09-01), Seiten 7160-7164, XP000351423 ISSN: 0027-8424 Zusammenfassung Seite 7160, Spalte 2, Absatz 2 -Seite 7161, Spalte 2, Absatz 2; Abbildung 1; Tabellen 1,2 ---	1-5
Y	EP 0 832 653 A (MAX DELBRUECK CENTRUM) 1. April 1998 (1998-04-01) * siehe speziell Ansprüche 6 und 10, sowie Seite 3, Zeilen 40-45 * das ganze Dokument ---	1-5
P, X	FANEYTE I F ET AL.: "Determining MDR1/P-glycoprotein expression in breast cancer" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, Bd. 93, Juli 2001 (2001-07), Seiten 114-122, XP002210331 Zusammenfassung Seite 115, Spalte 2, Absatz 2 -Seite 116, Spalte 1, Absatz 6; Abbildung 1; Tabelle 1 -----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 01/03323

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0832653	A 01-04-1998	EP 0832653 A1	01-04-1998
		AT 219941 T	15-07-2002
		AU 4459897 A	14-04-1998
		DE 19780958 D2	13-01-2000
		DE 59707663 D1	08-08-2002
		WO 9811911 A1	26-03-1998
		EP 0935468 A1	18-08-1999